

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 015

Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)

Formule

C₂₄H₃₈O₄

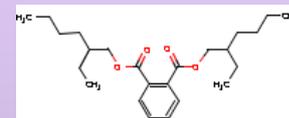
Numéro CAS

117-81-7

Famille chimique

Phthalates

Formule éclatée



SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Baisse du taux de testostérone (à confirmer)	Baisse de la fertilité (plus grande sensibilité des jeunes animaux aux lésions testiculaires)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité (perturbation des cycles œstraux)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryolétale (rat, souris) et tératogène (rat à forte dose, souris) : pertes post-implantatoires, malformations des gonades, de l'appareil urinaire, du tube neural, des yeux, de la queue et du squelette.
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas d'effet (mais biais importants)	Mortalité fœtale, baisse du poids du fœtus, retard de croissance et effet anti-androgénique (ouverture vaginale et séparation du prépuce)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet anti-androgénique : non régression des mamelons, diminution de la distance anogénitale, retard de descente des testicules et hypospadias. Lésions testiculaires irréversibles. Baisse de l'activité locomotrice (test sur femelles uniquement)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Baisse de poids corporel, altérations biochimiques des enzymes hépatiques

Légende

 Pas d'effet	 Pas d'évaluation possible	 Preuves limitées d'un effet	 Preuves suffisantes d'un effet
---	---	---	--

Synonymes

Phthalate de di(2-éthylhexyle) ;
Phthalate de di-sec-octyle ;
DOP

Names / Synonyms

Di-(2-ethylhexyl) phthalate ;
Bis(2-ethylhexyl) phthalate

FT INRS

N° 116

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (2000). EPA : groupe B2, l'agent est supposé cancérogène pour l'homme (1988).

Classification Reproduction	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R60 : peut altérer la fertilité) et substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP juillet 1996) (Cat. 1B CLP, phrase de risque H 360).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 5 mg/m ³ (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide huileux incolore avec une faible odeur.
	Solubilité : soluble dans la plupart des solvants organiques, insoluble dans l'eau. Miscible aux huiles minérales et à l'hexane.
	Volatilité : très peu volatil ($4,53 \cdot 10^{-5}$ Pa à 25 °C).
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 15,9 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée et digestive.
	<p>Métabolisme : par voie orale, le DEHP est rapidement absorbé (probablement sous la forme de phtalate de mono-(2-éthylhexyle) (MEHP)), au niveau du tractus gastro-intestinal. Le taux d'absorption est voisin de 50 % chez le rat, les primates et l'homme pour des doses n'excédant pas 200 mg/kg/j. Aux plus fortes doses, l'absorption par voie orale est moins efficace chez les primates que chez les rongeurs. Les données plus limitées pour les autres voies d'exposition semblent néanmoins indiquer que le DEHP est absorbé au niveau pulmonaire, alors que l'absorption par voie cutanée semble plus limitée et lente.</p> <p>Après absorption, le DEHP est transformé par hydrolyse en phtalate de mono-(2-éthylhexyle) (MEHP) par les lipases présentes dans le foie, les intestins, les poumons, le pancréas et par oxydation en 2-éthyle hexanol (2-EH). Chez le rat, le métabolisme oxydatif prédomine et conduit à la formation de dérivés acides (acide phtalique et acide 2-éthyle hexanoïque) éliminés par voie urinaire. Chez les primates et l'homme, les métabolites s'associent à l'acide glucuronique pour être éliminés dans les urines sous forme de glucuroconjugués (65 à 99 % chez l'homme, absent chez le rat).</p> <p>Remarque : les voies de glucuronidation ne sont efficaces chez l'humain qu'à partir de 3 mois.</p> <p>Chez le rat, le DEHP et ses métabolites passent la barrière placentaire et se distribuent dans les tissus fœtaux. Chez le rat, le taux urinaire maternel de MEHP pourrait constituer un marqueur de l'exposition fœtale au DEHP (bonne corrélation entre la concentration de MEHP dans le fluide amniotique et le taux urinaire maternel de rates gravides exposées au DEHP par voie orale) (NTP-CERHR Expert panel update on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. NTP-CERHR-DEHP-05. Alexandria : NTP-CERHR ; 2005 : 196 p.).</p> <p>Une récente étude a mis en évidence la présence de DEHP et de MEHP dans le sang du cordon ombilical de nouveau-nés. L'exposition du fœtus pendant la gestation serait étroitement liée à celle de la mère (Latini G, De Felici C, Presta G, Del Vecchio A et al. – In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environ Health Perspect. 2003 ; 111 (14) : 1783-85).</p> <p>Le DEHP a été détecté dans le lait maternel.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

L'évaluation européenne citée ci-dessous ne rapporte aucune donnée exploitable chez l'homme (bien que publiée en 2008, la recherche bibliographique a porté sur les articles parus avant 2003). Depuis sa réalisation, plusieurs études chez l'homme ont été publiées entre 2003 et 2005. Elles sont développées dans l'évaluation plus récente du NTP-CERHR (NTP-CERHR Expert panel update on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. NTP-CERHR-DEHP-05. Alexandria : NTP-CERHR ; 2005 : 196 p). Sept études rapportent des expositions d'hommes adultes. Seule 1 étude a été réalisée en milieu professionnel et 5 des 6 autres études ont été conduites à partir d'une même population d'homme ayant consulté pour un problème d'infertilité. Leurs résultats sont cohérents dans le fait qu'elles n'identifient aucune association significative entre l'exposition à la MEHP (utilisé comme biomarqueur d'exposition) et des anomalies des paramètres de sperme, des niveaux d'hormones, du délai à concevoir ou du diagnostic d'infertilité. Deux études cependant suggèrent une association entre la MEHP et la diminution de la vitesse du sperme et du taux de testostérone dans le sang (Duty et al., 2004, 2005). Trois autres publications étudient les effets d'une exposition des femmes enceintes sur le développement. Elles ne montrent pas d'effet significatif mais présentent cependant des biais qui empêchent de pouvoir conclure.

Dans une nouvelle étude transversale (non publiée lors de l'examen par le NTP-CERHR), les auteurs ont comparé les taux sanguins et urinaires de LH, FSH, Testostérone libre et d'œstradiol de deux groupes d'hommes : le premier groupe était constitué de 74 hommes employés dans la fabrication de revêtements en polychlorure de vinyle et exposés au DBP et au DEHP, le second, un groupe témoin de 63 hommes employés dans une société de construction appariés pour l'âge et les habitudes tabagiques (Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S et al. - Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114 (11) : 1643-48). Les salariés exposés au polychlorure de vinyle ont présenté des taux urinaires significativement plus élevés ($p < 0,001$) de mono-n-butyl phtalate (644,3 versus 129,6 $\mu\text{g/g}$ créatinine) et de mono-2-ethylhexyl phtalate (565,7 versus 5,7 $\mu\text{g/g}$ créatinine) que ceux du groupe témoin. Les auteurs ont par ailleurs mis en évidence une baisse du taux de testostérone libre sérique chez les personnes exposées (8,4 versus 9,7 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p = 0,019$), significativement inversement corrélé par régression linéaire à l'augmentation des phtalates totaux ($r = -0,26$, $p = 0,002$). Un biais dans le mode de prélèvement (1 seul prélèvement sanguin et urinaire) est évoqué par les auteurs, en raison des fortes fluctuations des taux hormonaux et des temps de demi-vies des phtalates relativement rapides.

Le NTP-CERHR a également retenu 2 études susceptibles d'apporter des informations sur la toxicité du DEHP sur le développement. Chacune de ces études ont examiné différents critères, et toutes deux présentent des limites dans l'interprétation des résultats. De nouvelles études similaires, présentant une prise en considération plus rigoureuse des facteurs confondants et un échantillonnage plus important, sont attendues.

Swan (Swan et al., 2005) a suivi une population de 346 femmes enceintes. Parmi elles, 85 ont subi des dosages de métabolites urinaires des phtalates. Les distances anogénitales de 134 garçons ont été mesurées, pour 85 d'entre eux des dosages des métabolites précités ont été réalisés chez les mères. L'index anogénital (construit en fonction du poids et de l'âge) s'est avéré corrélé négativement et significativement avec quatre des neuf métabolites dosés. Le degré de descente testiculaire est également proportionnel à la distance anogénitale, de même que le volume pénien. À noter cependant, que les prélèvements urinaires ont été réalisés en moyenne au cours de la 28^{ème} semaine de grossesse, qui se situe loin de la période la plus sensible en termes d'effet sur le développement. De plus, les dosages de métabolites ont été réalisés à partir d'un prélèvement unique, ce qui a pu constituer un biais dans la répartition des femmes par catégories d'exposition.

La seconde étude a recherché une association entre les taux de MEHP et autres phtalates présents dans le lait maternel, les cas de cryptorchidie et les taux sanguins des hormones sexuelles chez des bébés de sexe masculin âgés de 3 mois (Main et al., 2006). Aucune association entre l'exposition aux phtalates et le taux de cryptorchidie n'a été retrouvée. La concentration de MEHP dans le lait maternel a été marginalement significativement corrélée avec le taux de testostérone ($r = -0,169$, $p = 0,107$) et d'inhibine B ($r = 0,185$, $p = 0,075$). Ces conclusions doivent être modérées en raison d'une contamination possible du lait par l'utilisation de tire-lait, ainsi que par une faible prise en compte des facteurs confondants.

Synthèse des données humaines

Aucune association positive entre l'exposition au DEHP et la fertilité n'a été démontrée chez l'homme. Des effets sont suggérés, mais demandent à être confirmés. Les effets du DEHP sur la fertilité de la femme n'ont pas été étudiés.

Les études disponibles ne permettent pas d'évaluer objectivement les effets du DEHP sur le développement.

Principales données animales

Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). EUR 23384 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 588 p.</p>	<p>Effets sur la reproduction</p> <p>Les données disponibles ont démontré que l'exposition au DEHP altère à la fois la fertilité et la reproduction des rongeurs des deux sexes et entraîne également des effets sur le développement des nouveau-nés. Chez les mâles, le DEHP provoque des lésions testiculaires sévères, y compris une atrophie testiculaire. Les rats mâles en phase de développement ont été reconnus plus sensibles à la toxicité testiculaire induite par le DEHP que les animaux à maturité sexuelle. Les lésions apparaissent également plus précocement chez les jeunes animaux. Des expositions prénatales ou via l'allaitement entraînent chez le rat des effets irréversibles (Arcadi et al., 1998).</p> <p>Le MEHP semble être le principal métabolite du DEHP jugé responsable de l'atteinte des fonctions testiculaires et reproductives mises en évidence aussi bien <i>in vivo</i> qu'<i>in vitro</i>. Cependant, le rôle éventuel d'autres métabolites n'est pas totalement écarté.</p> <p>Les effets testiculaires ont été observés dans de nombreuses études de toxicité à doses répétées chez le rat, la souris et le furet. De plus, des études réalisées sur le hamster ont permis d'observer des effets mineurs consécutifs à l'exposition au DEHP, alors que le MEHP a entraîné des effets bien plus sévères (Gray et al., 1982). Aucune sensibilité au DEHP n'a été observée dans les études réalisées sur les oisidites. Les effets testiculaires du DEHP n'ont pas été étudiés chez le lapin.</p> <p>La DSENO pour les effets testiculaires, identifiée à partir d'une étude réglementaire de toxicité sur la reproduction sur 3 générations, est de 4,8 mg/kg/j (Wolfe et al., 2003). Une autre étude réglementaire de 13 semaines chez le rat avait permis de déterminer une DSENO de 3,7 mg/kg/j, à partir de la forte incidence (7/9) de la vacuolisation des cellules de Sertoli observée à la dose juste supérieure (500 ppm correspondant à 37,6 mg/kg/j). À la plus forte dose (5 000 ppm correspondant à 375,2 mg/kg/j), la forte incidence de vacuolisation des cellules de Sertoli (9/10) a été accompagnée d'une incidence élevée d'atrophie des tubes séminifères avec arrêt total de la spermatogenèse. La préparation des tissus testiculaires est le plus souvent réalisée selon une méthodologie classique (inclusion à la paraffine, coloration à l'hématoxyline-éosine, et microscope optique) et non selon la méthode standardisée recommandée dans la norme. Cependant, l'augmentation progressive de la vacuolisation des cellules de Sertoli, la perte de l'épithélium germinale et de la spermiogenèse en relation avec le traitement, constituent des preuves évidentes, au point que les conclusions ne puissent être remises en question par la méthodologie utilisée. Il a été démontré que la vacuolisation constitue un signe précoce de l'atteinte testiculaire, qu'elle constitue la principale réponse des cellules de Sertoli à de nombreux agents toxiques et constitue également un marqueur consécutif à une atteinte fonctionnelle.</p>
	<p>La présence de nombreuses et petites vacuoles dans le cytoplasme des cellules basales de Sertoli serait une des caractéristiques de la réponse précoce observée chez de jeunes rats exposés aux phtalates. Cependant, dans la mesure où il subsiste des doutes sur la signification toxicologique de la vacuolisation des cellules de Sertoli observée dans l'étude de Poon (Poon et al., 1997), une DSENO de 4,8 mg/kg/j (100 ppm) a été choisie pour la caractérisation du risque à partir de l'étude de Wolfe (2003), valeur basée sur l'apparition d'effet à partir de 300 ppm sur les organes reproducteurs chez les jeunes mâles (testicules / épидидymes / vésicules séminales) et une faible atrophie des testicules (supérieure à celle observée dans le groupe témoin et également à celle de la valeur historique des témoins).</p> <p>Des essais <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> ont démontré que la cellule de Sertoli constitue une des cellules cibles de la toxicité testiculaire induite par le DEHP et ses métabolites, conduisant ultérieurement à une déplétion des cellules germinales. Les cellules de Sertoli servent à la fois de support physique et de cellules sécrétrices de facteurs, tous deux indispensables à la différenciation des cellules germinales et la survie de ces cellules, et peuvent également avoir une influence sur le signal du mécanisme de transduction entre ces types cellulaires. Des travaux réalisés <i>in vitro</i> ont montré que les modifications de l'adhésion entre les cellules germinales et les cellules de Sertoli induites par les phtalates pourraient intervenir très précocement au cours du développement postnatal chez le rat. Les cellules de Sertoli sont également le site privilégié au niveau testiculaire de l'action de la FSH, hormone essentielle au cours du déroulement de l'initiation et du maintien de la spermatogenèse. La phase d'initiation de la spermatogenèse chez les animaux pubères explique que le taux de FSH soit plus important que celui des adultes. La relative rapidité d'action des phtalates sur l'atteinte testiculaire suggère la possibilité d'un mécanisme d'action spécifique au niveau des cellules de Sertoli. Les différentes hypothèses formulées à partir de quatre mécanismes distincts, visant à expliquer l'apparition des lésions testiculaires, font intervenir successivement une activité enzymatique zinc-dépendante, le taux hormonal, les interactions métaboliques, ou les voies dépendantes de la FSH. De récents travaux de</p>

recherche suggèrent que le DEHP entraîne une baisse de la stimulation des cellules de Sertoli par la FSH.

Des résultats ont également montré que le DEHP et le MEHP peuvent exercer un effet direct sur la structure et la fonction des cellules de Leydig, tout comme la production de testostérone, et également que le DEHP et le MEHP entraînent des lésions similaires, *in vivo* comme *in vitro*, à la fois sur les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli (Jones et al., 1993). Il est possible que le déséquilibre fonctionnel des cellules de Leydig puisse influencer sur la physiologie des cellules de Sertoli adjacentes. Les résultats ont également montré que les différents phtalates peuvent exercer un effet spécifique ou commun aux deux types cellulaires.

Au cours du développement et de la puberté, les rats ont montré une plus forte sensibilité à l'exposition de DEHP qu'à l'âge adulte. Les jeunes animaux répondent à des doses bien plus faibles ou développent, à des doses comparables évaluées en mg/kg/j, des lésions plus sévères. Dans certains cas, le délai d'apparition des lésions est également plus rapide. L'exposition prénatale de rats, suivie de l'allaitement, a entraîné chez ces animaux des effets irréversibles qui, à des niveaux de doses comparables, n'induisent que de faibles effets chez l'adulte. Dans l'étude de toxicité de 90 jours réalisée par Poon et al. (1997), l'exposition des rats âgés au début de l'étude de 32 à 37 jours s'est poursuivie par une exposition d'environ 70 jours des animaux arrivés à maturité sexuelle. Bien que les animaux soient immatures seulement pendant une partie de l'exposition (33 à 38 jours sur 90 jours), et malgré que cette étude n'ait pu discerner un effet en fonction de l'âge, les résultats ont été jugés pertinents aussi bien vis-à-vis des jeunes animaux mâles que ceux d'âge adulte. Par ailleurs, les hommes sont exposés au DEHP tout au long de leur vie, de la conception jusqu'à la mort, via l'environnement, des produits de consommation et le milieu médical. De plus, une exposition professionnelle peut se produire.

Chez les rongeurs, il a été observé une baisse du niveau de zinc testiculaire et du taux de testostérone consécutivement à l'exposition au DEHP. L'augmentation de la susceptibilité des effets gonadotoxiques chez les mâles adultes a été montrée chez des animaux déficients en zinc ou soumis à régime faible en protéines. La co-administration de zinc n'a cependant pas évité l'atrophie : le DEHP pourrait interférer avec l'absorption gastro-intestinale du zinc, plutôt que de provoquer un effet testiculaire direct. La co-administration de testostérone ou de vitamine B12 dérivée de l'adénosylcobalamine, avec le DEHP semble prévenir l'apparition des lésions testiculaires chez les rats mâles.

Les données obtenues à partir d'études, avec des protocoles variés et des nombres d'animaux différents, ont montré que les effets testiculaires sont observés à la fois chez les rongeurs et les non rongeurs : le rat (DSENO de 3,7 à 4,8 mg/kg/j) ; la souris (DSENO de 98,5 mg/kg/j) et le furet (DMENO de 1 200 mg/kg/j). De plus, des études réalisées sur le hamster ont permis d'observer des effets mineurs consécutifs à l'exposition au DEHP, alors que le MEHP a entraîné des effets bien plus sévères. Dans les études réalisées sur les ouistitis, aucune toxicité testiculaire n'a été observée suite à l'exposition au DEHP. Les principales raisons évoquées pour tenter d'expliquer la différence des résultats obtenus selon les espèces dans ces études font référence à la toxicocinétique du DEHP et l'atteinte de l'homéostasie du zinc. De plus, d'autres facteurs tels que l'âge des animaux, les plans d'études, le choix des modèles animaux ont également été évoqués. À titre d'exemple, les ouistitis, qui font partie du groupe des singes du Nouveau Monde, possèdent des voies métaboliques et certaines capacités qui ne sont pas étroitement similaires à l'homme, contrairement aux singes cynomolgus et rhésus (singes de l'Ancien Monde).

Dans une récente publication, le choix de jeunes singes ouistitis plutôt que des macaques a été recommandé et justifié par le fait que la réplication des cellules de Sertoli est négligeable chez les jeunes animaux de la seconde espèce. Les auteurs ont également comparé, en modulant expérimentalement la réplication des cellules de Sertoli par stimulation hormonale d'un antagoniste de la gonadotrophine, les ouistitis et les rats (Wistar). Ils ont montré qu'à l'âge néonatal les ouistitis et les rats sont similaires. Cependant, les rats à l'âge périnatal, contrairement aux ouistitis jeunes et adultes, perdent cette capacité de réplication. Bien que la réplication des cellules de Sertoli semblent plus proche entre l'homme et le ouistiti, il n'est cependant pas certain que les résultats obtenus sur les rats prépubères ne soient pas pertinents chez l'homme ou que le choix comme modèle animal de ouistitis adultes soit plus adapté. Le ou les autres mécanismes et/ou facteurs pouvant expliquer la différence de toxicité testiculaire au DEHP observée dans les différentes espèces n'ont, cependant, pas tous été élucidés. Il n'est pas possible d'établir de conclusions définitives sur la pertinence des données animales vis-à-vis de l'homme. Cependant les données, peu nombreuses sur la toxicocinétique du DEHP chez l'homme, indiquent que le MEHP, toxique testiculaire, est formé. Cependant, malgré le peu de connaissance sur la toxicocinétique chez l'homme, les données existantes indiquent que le MEHP, responsable de la toxicité testiculaire, est formé suite à l'exposition de l'homme au DEHP. Aussi, les résultats des études animales sur les effets testiculaires induits par le DEHP sont applicables pour l'homme et la valeur de DSENO de 4,8 mg/kg/j a été retenue pour la caractérisation du risque chez l'homme.

Les effets sur la fertilité des mâles ont été observés chez la souris et le rat. Chez la souris, le DEHP

interfère sur le nombre de couples stériles. Dans une étude sur la reproduction d'exposition en continue, une valeur de DSENO de 0,01 % via l'alimentation (soit 20 mg/kg/j) a été déterminée pour la fertilité (Lamb et al., 1987). Chez le rat, une DSENO par voie orale de 69 mg DHEP/kg/j a été définie au cours d'une exposition de 60 jours prenant en compte les poids du corps, des testicules, de l'épididyme et de la prostate et également les effets sur le système endocrinien et les gonades mâles. Dans une étude complémentaire d'accouplements croisés, les femelles ayant reçu 0,3 % de DEHP ont été plus sérieusement atteintes que les mâles. Aucune des femelles n'a donné naissance à des petits : l'indice de fertilité était de 0 % (0/16) chez les femelles, 20 % (4/20) chez les mâles et de 90 % (18/20) dans le groupe d'animaux témoins.

Il semblerait que le DEHP puisse oralement entraîner des effets hypo-œstrogéniques se traduisant chez les rates adultes par de fréquentes absences d'ovulation et l'observation d'ovaires polykystiques. Il existe également des données qui semblent indiquer que le traitement au DHEP pourrait perturber le cycle œstral et modifier les concentrations de testostérone et d'œstradiol, résultats obtenus sur des cellules ovariennes prélevées sur des rates exposées *in vivo* au DEHP. Aucune valeur de DSENO ou DMENO n'a cependant pu être déterminée pour cet effet.

Les effets sur le développement ont été observés dans de nombreuses études. Le rat est l'espèce la plus sensible aux effets du DEHP sur l'apparition de malformations. Des lésions testiculaires irréversibles ont été démontrées chez des rats exposés *in utero* et pendant la lactation à de très faibles doses sans effet évident sur les mères (DMENO de 3,5 mg/kg/j) (Arcadi et al., 1998). Les mères ont été exposées pendant la gestation et la lactation à des doses voisines de 3 mg/kg/j via l'eau de boisson. Cependant, il subsiste des incertitudes sur la concentration réelle de DEHP dans l'eau. Si les lésions rénales tendent à s'améliorer au cours du temps, par contre les lésions testiculaires ne semblent pas diminuer au cours de la croissance. Les lésions histopathologiques sont seulement observées en fin d'étude, 8 semaines après la parturition. Ce même niveau d'exposition ne produit pas d'effet similaire chez les rats mâles adultes. Les effets sur le système reproducteur mâle, partiellement induit pendant la phase de gestation, ont également été observés au cours d'une étude sur trois générations avec une DSENO de 4,8 mg/kg/j (Wolfe et al., 2003).

Chez la souris, le DEHP est embryolétal et tératogène à des doses inférieures à celles produisant des signes évidents de toxicité chez les mères par voie orale : des valeurs de DSENO de 600 mg/kg/j (toxicité maternelle) et de 20 mg/kg/j (toxicité sur le développement) ont respectivement été déterminées à partir d'une étude sur la reproduction pour une exposition continue de DEHP par voie orale. Dans une étude de toxicité sur le développement par voie orale, une DSENO de 44 mg/kg/j a été déterminée. La DSENO pour la toxicité maternelle était de 91 mg/kg/j. Dans une étude sur deux générations d'exposition via l'alimentation, la DSENO maternelle était de 0,05 % de DEHP (91 mg/kg/j) et pour les petits de première génération de 0,025 % (48 mg/kg/j).

Quelques études sur le développement ont été réalisées sur d'autres espèces animales, mais ces études sont le plus souvent peu concluantes. Seule une étude sur le développement a été réalisée concernant les effets de l'exposition au DEHP par inhalation (Merkle et al., 1988). Cependant, cette étude n'est pas considérée suffisamment fiable pour la caractérisation du risque. Etant donné les incertitudes concernant les dosages actuels de l'étude d'Arcadi et al. (1998), qui mentionne un effet au plus faible niveau de dose, la valeur de DSENO de 4,8 mg/kg/j (Wolfe et al., 2003) a été retenue pour la caractérisation du risque chez l'homme.

Les données animales ont également démontré que le DEHP et ses métabolites peuvent être transmis aux petits par le lait maternel à des concentrations suffisantes pour entraîner une toxicité.

À la fois des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que le DEHP peut perturber les fonctions endocriniennes et également influencer la différenciation sexuelle. Au regard des effets sur les cellules de Leydig, mis en évidence par la baisse de sécrétion de testostérone, il n'est pas exclu que le DEHP puisse exercer un effet anti-androgène. Les résultats récents obtenus *in vivo* chez des rats exposés au DEHP ou au DBP viennent renforcer l'hypothèse selon laquelle les phtalates pourraient agir par l'intermédiaire d'un mécanisme anti-androgène. Ces données obtenues chez l'animal sont également à prendre en considération pour l'homme.

En accord avec la Directive 67/548/EEC, la classification parmi les substances toxiques pour la reproduction pourrait concerner deux catégories :

1. Effets sur la fertilité mâle ou femelle : des données issues d'études bien standardisées chez le rat et la souris ont montré des effets sur la fertilité des mâles et des femelles. De plus, le DEHP a été montré comme étant un toxique testiculaire vis-à-vis de plusieurs espèces animales (le rat, la souris, le furet et le hamster). Les jeunes rats en phase de développement sont plus sensibles aux effets sur les testicules, suite à une exposition au DEHP par voie orale. Ces données sont considérées comme suffisantes pour soutenir la possibilité que ces effets puissent se produire chez l'homme. En conséquence, le DEHP a été classé dans la catégorie 2, R60.

- | | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 2. Toxicité sur le développement : les études bien standardisées chez le rat et la souris ont montré des effets sur le développement à des doses n'entraînant pas de toxicité maternelle. En conséquence, le DEHP a été classé dans la catégorie 2, R61. 3. Effets pendant la lactation : il a été bien démontré que le DEHP est sécrété dans le lait des rates exposées oralement au DEHP pendant la période d'allaitement, qui entraîne des modifications dans la composition du lait et qui produit également des effets nocifs sur les petits pendant la phase d'allaitement (baisse du poids du corps et induction des activités enzymatiques des péroxysomes). Le DEHP a également été détecté dans le sang infantile et le lait maternel. |
|--|---|

Synthèse des données animales

Le DEHP est toxique pour la fertilité des mâles et des femelles. Les mâles exposés au cours de la vie fœtale et/ou période prépubère sont particulièrement sensibles aux effets du DEHP sur l'appareil reproducteur (toxique pour la fertilité humaine cat. 2, R60).

Il est également embryotoxique, fœtotoxique et tératogène (toxique pour le développement dans l'espèce humaine cat. 2, R61) (Cat. 1B, CLP).

Autres données pertinentes

Test de dominance létale négatif chez la souris (Di(2-ethylhexyl)phthalate. In: Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 29. Lyon : IARC ; 1982 : 269-94, 416 p.). Le DEHP et ses principaux métabolites sont considérés comme n'étant pas mutagènes chez l'homme (ECHA, SVHC support document, october 2008).

Le DEHP agirait comme un perturbateur endocrinien anti-androgénique. L'un de ses métabolites, le MEHP, a la capacité à se fixer *in vitro* au récepteur humain aux œstrogènes.

COMMENTAIRES

- L'IARC a déclassé le DEHP du Groupe 2B (1987) au groupe 3 (2000) et justifie son choix en indiquant que les tumeurs hépatiques observées chez le rat et la souris sont induites par un mécanisme de prolifération des péroxysomes propre à ces deux espèces. Ce mécanisme n'ayant pas été démontré sur cultures d'hépatocytes humains exposés au DEHP, ni dans le foie de singes exposés, l'IARC considère que les effets cancérogènes observés chez les rongeurs ne sont pas extrapolables à l'homme.
- Dans la conclusion générale, l'Union européenne précise qu'en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction, les données disponibles obtenues chez l'animal sont extrapolables à l'homme. Les effets sur les testicules, la fertilité et le développement, observés dans différentes espèces animales et à des doses relativement faibles, sont considérés comme pertinents pour l'homme (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).
- Les animaux en cours de développement sont plus vulnérables à la toxicité testiculaire que les adultes : la toxicité testiculaire est l'effet le plus critique.
- Le MEHP semble être le métabolite responsable de la toxicité testiculaire.
- Les jeunes enfants (avant 3 mois) présentent une sensibilité particulièrement importante au DEHP en raison du mécanisme de clearance via l'acide glururonique encore inefficace et qui peut avoir comme conséquence de prolonger l'exposition des bébés au DEHP et au MEHP (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).
- Atteinte possible du développement de l'enfant chez des femmes enceintes exposées en milieu professionnel à des niveaux estimés habituels.
- Atteinte éventuelle du système reproducteur en cours de développement chez les enfants de sexe masculin exposés à des niveaux élevés de DEHP pouvant être consécutifs aux soins intensifs sur enfants gravement malades.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DEHP a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des atteintes à la fertilité ont été rapportées dans les deux sexes : lésions testiculaires sévères avec arrêt de la spermatogenèse, diminution de la production de testostérone, effets hypo-œstrogéniques chez les femelles avec absence d'ovulation. L'appareil reproducteur des mâles est particulièrement sensible en période fœtale ou prépubère. Ces effets doivent être considérés comme des signaux d'alerte forts.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la MRL publiée par l'ATSDR de 0,1 mg/kg/j, soit 0,7 mg/m³ pour une exposition permanente et un homme de 70 kg, 2,94 mg/m³ pour une exposition professionnelle. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le DEHP a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement intra-utérin ont été détectés : augmentation de la létalité embryonnaire et tératogénicité (en particulier, atteinte de l'appareil reproducteur mâle *in utero*).

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle au DEHP est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Les données animales montrent que le DEHP peut être transmis aux petits par le lait maternel à des concentrations suffisantes pour entraîner une toxicité. En cas d'exposition, il faudra demander une consultation chez un pédiatre et signaler ce risque. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité et causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Phtalate de bis(2-éthylhexyle) : DEHP (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	LP2 ecb 42 septembre 2001 (Draft)
Étiquetage	Pas cherché
NTP CERHR Web tables CERHR	Octobre 2000 Pas de date
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER (2 fiches) NTP RDGT NTP RACB (2 fiches)	Fischer 344 rats : 20/07/1983 CD-1 ^R mice : 20/07/1983 Aucune fiche CD-1 mice : avril 1984 F344 rats exposed during gestation : 09/1987
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	05/03/2003 31/05/2002 06/02/2002 04/05/1998 >= 1996 (108 références)
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.